



## REVISIÓN

# ProPSA, un nuevo biomarcador para la detección y el manejo del cáncer de próstata

Xavier Filella<sup>a,\*</sup>, Laura Foj<sup>a</sup>, Joan Alcover<sup>b</sup>, Josep M. Augé<sup>a</sup>, José M. Escudero<sup>a</sup> y Rafael Molina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Urología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 29 de noviembre de 2012; aceptado el 20 de enero de 2013

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Antígeno específico de próstata;  
[-2] Pro prostate specific antigen;  
Prostate health index;  
Cáncer de próstata

### KEYWORDS

Pro prostate specific antigen;  
[-2] Pro prostate specific antigen;  
Prostate health index;  
Prostate cancer

**Resumen** La descripción de las nuevas isoformas del PSA libre, como el proPSA, que se asocia a la presencia de cáncer de próstata, ha ampliado las herramientas disponibles para la detección de este tumor. Tras la comercialización de un ensayo para medir [-2] proPSA, una de las fracciones del proPSA, disponemos de datos que avalan el empleo del porcentaje de [-2] proPSA en relación con el PSA libre (%[-2] proPSA) y del *prostate health index* (phi) que valora conjuntamente [-2] proPSA, PSA libre y PSA total. Los resultados disponibles indican que estos tests permiten reducir el número de biopsias negativas cuando se comparan con el porcentaje del PSA libre. Por otro lado, tanto el %[-2] proPSA como el phi se relacionan con tumores particularmente agresivos, por lo que podrían ser tests útiles para seleccionar qué pacientes podrían beneficiarse de una vigilancia activa y qué pacientes deben ser sometidos a un tratamiento curativo.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### ProPSA, a new biomarker for the detection and management of prostate cancer

**Abstract** The description of new PSA isoforms associated with prostate cancer, such as proPSA, has expanded the available tools for the detection of this tumor. Since the marketing of an assay for the measurement of [-2] proPSA, one of the fractions of proPSA, we have positive data on the use of the percentage of [-2] proPSA in relation to free PSA (%[-2] proPSA) and the prostate health index (phi), which measures [-2] proPSA, total PSA and free PSA together. The available results suggest that the use of these tests would lead to a reduction in the number of negative biopsies compared with the percentage of free PSA. On other hand, both %[-2] proPSA and phi are related to particularly aggressive tumors, so they could be useful to select patients for active surveillance, and to decide which patients must be treated.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xfilella@clinic.ub.es (X. Filella).

## Introducción

El antígeno específico de la próstata (PSA) es ampliamente utilizado en el cribado y la detección precoz del cáncer de próstata. No obstante, pese a su extensa difusión, su interpretación tiene algunas limitaciones derivadas de su falta de especificidad. Así, la biopsia es positiva solo en alrededor del 25% de los pacientes con PSA entre 2 y 10  $\mu\text{g}/\text{L}^1$ . La medida de las diversas fracciones del PSA en esta zona gris ha ido encaminada a disminuir el número de biopsias negativas, manteniendo un porcentaje de detección cercano al 100%.

La mayoría de PSA en suero circula unido a diversos inhibidores de las proteasas, como la alfa-1-antiquimotripsina, mientras que una pequeña fracción de alrededor del 10 o el 20% circula como PSA libre. Disponemos de ensayos que permiten medir ambas fracciones. Por un lado, el test denominado *complexed* PSA, comercializado por Siemens, mide el PSA unido a la alfa-1-antiquimotripsina, mientras que existen ensayos de diversos fabricantes para medir el PSA libre. Los pacientes con cáncer de próstata tienen una menor proporción de PSA libre (y también una mayor proporción de *complexed* PSA), por lo que el empleo de estos ensayos es útil para la detección del cáncer de próstata.

Además, actualmente, sabemos que el PSA libre es más complejo<sup>2</sup> de lo que se creía inicialmente puesto que incluye diversas isoformas denominadas PSA benigno (BPSA), PSA intacto (iPSA) y proPSA (fig. 1). De ellas, únicamente el proPSA se relaciona con la existencia de un cáncer de próstata puesto que se expresa de forma casi exclusiva en la zona periférica de la próstata donde se desarrollan la mayoría de los tumores. La forma nativa de proPSA es el [-7] proPSA que contiene en el extremo N-terminal un péptido prolíder de 7 aminoácidos. A través de la escisión proteolítica de este péptido, mediada por las calicreínas hK2 y hK4, se forman las otras fracciones del proPSA conocidas como [-2], [-4] y [-5] proPSA.

## Utilidad del proPSA en el cáncer de próstata

Desde hace unos 10 años se han sucedido los artículos que, empleando diversas técnicas no comerciales, han

sugerido la utilidad clínica de las fracciones del proPSA en la detección del cáncer de próstata. En la tabla 1 se muestran diversos estudios que evalúan el proPSA<sup>3-10</sup> con objeto de disminuir el número de biopsias negativas en pacientes con PSA en la zona gris a causa, como se ha mencionado, de la falta de especificidad diagnóstica de este test. De hecho, este había sido también el objetivo que perseguía la introducción del porcentaje de PSA libre en los esquemas diagnósticos del cáncer de próstata. La implementación a lo largo de los últimos años del porcentaje del PSA libre ha permitido disminuir el número de biopsias negativas en varones con PSA entre 2 y 10  $\mu\text{g}/\text{L}$ , manteniendo un elevado índice de detección de cáncer de próstata, tal como refleja un metaanálisis publicado en 2005 por Roddam et al<sup>11</sup>.

No obstante, a pesar de que el porcentaje del PSA libre ofrece unos resultados globalmente positivos, su empleo en la detección del cáncer de próstata sigue siendo un tema controvertido. Por un lado, pese a que en 1999 la OMS introducía un nuevo material de referencia, las diferencias entre los diversos ensayos para medir el PSA total y el PSA libre persisten. Ello dificulta el establecimiento de un valor discriminante único para el porcentaje del PSA libre que pueda ser adoptado por todos los laboratorios al margen de los ensayos empleados en su medida, hecho que dificulta la implementación de la prueba en la práctica clínica. Por otro lado, el conocimiento de que el proPSA, una de las isoformas del PSA libre, se relaciona con la presencia de cáncer de próstata, mientras que el resto de isoformas se relacionan con la ausencia de cáncer, sugiere que los resultados obtenidos con el porcentaje del PSA libre pueden ser mejorados midiendo una isoforma más específica de cáncer, como es el proPSA. Esta relación queda reflejada en los trabajos citados en la tabla 1. Estos estudios coinciden en destacar que, si bien el proPSA está más elevado en pacientes con cáncer de próstata, solo tiene interés en la detección de este tumor cuando se valora como proporción en relación con el PSA libre o el BPSA. Así, en el numerador de este cálculo hay la isoforma relacionada con el cáncer de próstata, mientras que en el denominador está el PSA libre o bien la isoforma del PSA libre relacionada exclusivamente con la próstata benigna (BPSA). Tanto el PSA libre como, particularmente, el BPSA se relacionan con el volumen de la próstata<sup>12</sup>, por

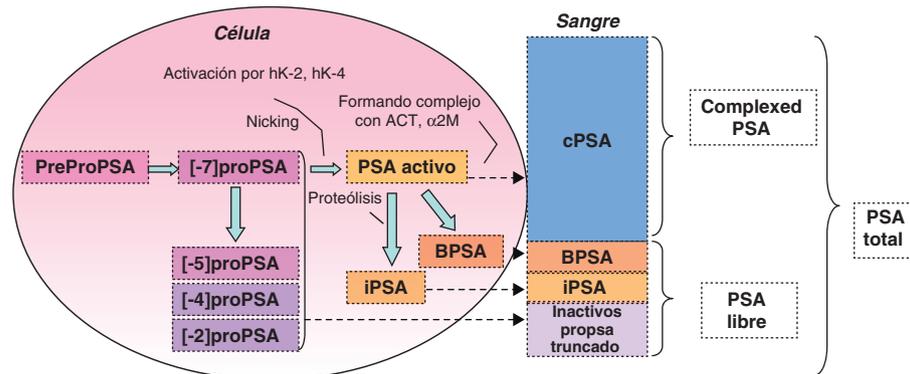


Figura 1 Formas moleculares del PSA.

**Tabla 1** Estudios que valoran el papel de las distintas fracciones del proPSA en el cáncer de próstata

Autor	Fracción del proPSA medida	Resultados destacables	Características de los pacientes
Mikolajczyk y Rittenhouse, 2003	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El %[-2] proPSA/fPSA tiene un ABC mayor que el %fPSA y el <i>complexed</i> PSA	2,5 a 10 µg/L
Sokoll et al., 2003	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El índice entre la suma de las fracciones del proPSA y del fPSA es útil en la detección del CaP	2,5 a 4 µg/L
Catalona et al., 2003	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El %proPSA/fPSA tiene un ABC mayor que el %fPSA y el <i>complexed</i> PSA	2 a 10 µg/L
Khan et al., 2003	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	La suma de las fracciones del proPSA, el PSA total y el %fPSA valoradas mediante RLM es útil en la detección del CaP	4 a 10 µg/L
Mikolajczyk et al., 2004	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El %proPSA/fPSA tiene un ABC mayor que el %[-2] proPSA/fPSA, el %fPSA y el PSA	4 a 10 µg/L
Khan et al., 2004	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El índice proPSA/BPSA permite distinguir la presencia y la ausencia de CaP en pacientes con %fPSA < 15%	%fPSA < 15%
Naya et al., 2005	[-2], [-4] y [-5, -7] proPSA	El índice [-2] proPSA/(fPSA - proPSA) es útil en la detección del CaP	Particularmente útil en pacientes con próstatas de volumen elevado
Spephan et al., 2006	[-5, -7] proPSA	La incorporación de [-5, -7] proPSA a una RNA aumenta la eficacia en la detección del CaP en pacientes con PSA 4-10 µg/L	1 a 10 µg/L
Filella et al., 2007	[-5, -7] proPSA	El [-5, -7] proPSA, el índice [-5, -7] proPSA/total PSA y el índice Bfree PSA/tPSA mediante RLM mejoran los resultados del %fPSA en la detección del CaP	CaP vs. HBP

ABC: área bajo la curva; Bfree PSA: fPSA - [-5, -7] proPSA; BPSA: PSA benigno; CaP: cáncer de próstata; fPSA: PSA libre; HBP: hiperplasia benigna de próstata; RLM: regresión logística múltiple; RNA: red neural artificial.

lo que su inclusión en el cálculo para estimar el proPSA adquiere un valor semejante al que tiene el volumen de la próstata en el cálculo de la densidad del PSA. Los resultados que se muestran en la [tabla 1](#) destacan la utilidad del porcentaje del proPSA en relación con el PSA libre o bien, en otros casos, proponen la incorporación del proPSA a una red neural artificial o a una ecuación de regresión logística múltiple para calcular el riesgo de cáncer de próstata.

### Utilidad de [-2] proPSA y el *prostate health index* en el cáncer de próstata

La reciente comercialización del ensayo p2PSA por parte de Beckman Coulter que permite medir la concentración en suero de [-2] proPSA ha contribuido a ampliar el conocimiento de la aplicabilidad clínica de esta fracción del proPSA en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de próstata. La selección de esta fracción ha sido motivada tanto por los resultados obtenidos en estudios previos que muestran una mayor relación con el cáncer de próstata que las otras fracciones del proPSA como por su estabilidad. Según los resultados publicados por Semjonow et al.<sup>13</sup> la muestra debe ser centrifugada dentro de las 3 h posteriores a la extracción y el suero puede conservarse a temperatura ambiente o bien refrigerado hasta un máximo de 48 h.

El test p2PSA sería útil, de acuerdo con el fabricante, para la detección del cáncer de próstata en pacientes con PSA entre 2,5 y 10 µg/L puesto que en estos pacientes se eleva significativamente el porcentaje de [-2] proPSA en relación con el PSA libre (%[-2] proPSA). Además, de acuerdo con Beckman Coulter, cuando se combina la concentración de [-2] proPSA con las del PSA libre y el PSA total se obtiene una mejora en la especificidad clínica en la detección del cáncer de próstata respecto a los resultados obtenidos con el empleo del PSA y el PSA libre. El índice resultante de la combinación de estos 3 marcadores tumorales se conoce como *prostate health index* (phi) que se calcula según la fórmula [-2] proPSA/PSA libre\* $\sqrt{tPSA}$ . Este test ha sido recientemente aprobado por la FDA para distinguir entre cáncer de próstata y enfermedades benignas de la próstata en varones de más de 50 años, PSA total entre 4 y 10 µg/L y tacto rectal no sospechoso.

Un metaanálisis publicado recientemente muestra el interés del %[-2] proPSA y del phi en la detección del cáncer de próstata<sup>14</sup>. Esta evaluación muestra datos procedentes de 12 estudios, en 10 de los cuales se valora el %[-2] proPSA y en 8 de los cuales se valora el phi. El estudio incluye 3.928 pacientes (de los cuales 1.762 con cáncer de próstata) para la evaluación del %[-2] proPSA y 2.919 pacientes (de los cuales 1.515 con cáncer de próstata) para la evaluación del phi. Para una sensibilidad del 90% la especificidad fue del 32,5%

**Tabla 2** Estudios prospectivos que valoran el papel del %[-2] proPSA y/o el phi en el cáncer de próstata

	Población	Edad de los pacientes	Número de cilindros por biopsia	Total de pacientes	Pacientes con cáncer	ABC del %[-2] proPSA (95% IC)	ABC del phi (95% IC)	Relación del %[-2] proPSA y del phi con el grado de Gleason
Lughezzani et al., 2012	Pacientes con sospecha de CaP	64,3 ± 7,8 (media ± DE)	≥ 18	729	280	No evaluado	0,7	No evaluado
Lazzeri et al., 2012	Pacientes con biopsia previa negativa	63,9 ± 7,1 (media ± DE)	20 (12-26) Mediana (intervalo)	222	71	0,725	0,672	No evaluado
Catalona et al., 2011	Pacientes seleccionados (TR -; PSA: 2-10 µg/L)	62,8 ± 7,0 (media ± DE)	En 89,8% ≥ 12; en 98% ≥ 10	892	430	No evaluado	0,703	La probabilidad de un grado de Gleason ≥ 7 fue 26,1% si el phi era < 25 y de 42,1% si el phi era ≥ 55
Guazzoni et al., 2011	Pacientes referidos incluidos de forma consecutiva	63,3 ± 8,2 (media ± DE)	18-22	268	107	0,76 (0,71-0,81)	0,76 (0,70-0,81)	El %[-2] proPSA y el phi se asocian con el grado de Gleason
Sokoll et al., 2010	Detección precoz, pacientes consecutivos	61,7 ± 8,6 (media ± DE)	≥ 10	566 con PSA 2-10 µg/L: 429	245 con PSA 2-10 µg/L: 195	0,67 (0,62-0,71) Para PSA 2-10 µg/L: 0,70 (0,65-0,75)	No evaluado RLM <sup>a</sup> : 0,79 (0,75-0,82) Para PSA 2-10 µg/L: 0,76 (0,72-0,81)	El %[-2] proPSA aumenta en relación con el grado de Gleason
Le et al., 2010	Cribado	65 (mediana)	No informado	63	26	0,76	0,77	No evaluado

ABC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; PHI: prostate health index; RLM: regresión logística múltiple; TR: tacto rectal.

<sup>a</sup> RLM que incluye edad, raza, TR, historia familiar de CaP, log PSA, log %fPSA y log %[-2] proPSA.

(95% CI, 30,6-34,5) para el %[-2] proPSA y del 31,6% (95% CI, 29,2-34,0) para el phi. Es importante resaltar, no obstante, que, de acuerdo con los resultados publicados en el citado metaanálisis, existe una cierta diversidad en la especificidad observada en los distintos estudios dado que para la citada sensibilidad del 90% fue de entre el 21 y el 41,7% para el %[-2] proPSA y de entre el 26 y el 43% para el phi.

Estas divergencias vendrían explicadas por diferencias en los criterios de reclutamiento de la población en cada estudio como son la inclusión o no de pacientes con tacto rectal sospechoso, un intervalo distinto de la concentración del PSA o un número distinto de cilindros obtenido en cada biopsia. Sin embargo, pese a las divergencias en la especificidad reportada por los diversos estudios realizados hasta el momento, hay una cierta unanimidad tanto en considerar que la eficacia diagnóstica del %[-2] proPSA y del phi es superior a la del porcentaje del PSA libre como en valorar su utilidad para ahorrar un importante porcentaje de biopsias negativas.

El área bajo la curva reportada para el %[-2] proPSA ha oscilado, de acuerdo con los estudios mencionados en el citado metaanálisis, entre un 0,635 y un 0,78, mientras que para el phi ha oscilado entre un 0,703 y un 0,77. En la gran mayoría de estos estudios ambas áreas fueron superiores a las obtenidas para el porcentaje del PSA libre que osciló entre un 0,576 y un 0,77. El artículo publicado por Sokoll et al.<sup>15</sup> constituye la única excepción a este criterio, si bien también en esta evaluación para el subgrupo de pacientes con PSA entre 2 y 10  $\mu\text{g/L}$  el área bajo la curva para el %[-2] proPSA (0,70) fue superior a la del porcentaje del PSA libre (0,66).

Hasta el momento, según nuestro conocimiento, se han realizado 6 estudios prospectivos (tabla 2) que ofrecen datos positivos en cuanto al número de biopsias que el empleo del test p2PSA permitiría ahorrar, bien sea a través del %[-2] proPSA o del phi. En 2010, Le et al.<sup>16</sup> mostraban que el área bajo la curva obtenida tanto para el %[-2] proPSA (0,76) como para el phi (0,77) era superior a la obtenida para el porcentaje del PSA libre (0,68). El estudio, basado en una serie de pacientes reclutados a través de un programa de cribado del cáncer de próstata, valoraba solo 63 pacientes con biopsia, en 26 de los cuales se detectaba un cáncer de próstata. Los autores, además, valoraban el comportamiento del %[-2] proPSA y del phi para una sensibilidad del 88,5%, indicando un elevado valor predictivo negativo para ambos tests (85,7 y 88,9, respectivamente) y una especificidad algo mejor para el phi (64,9%) que para el %[-2] proPSA (48,6%). Probablemente, las diferencias en la especificidad reportada en esta evaluación entre el %[-2] proPSA y el phi, pese a la similitud de las áreas bajo la curva de ambos tests, vendría explicada por el poco número de pacientes incluidos en el estudio. Lamentablemente, como por otro lado sucede en la mayoría de los artículos publicados, los autores no indicaban los puntos de corte para el %[-2] proPSA y el phi correspondientes a la sensibilidad del 88,5% y, en definitiva, no sugerían ningún punto de corte para poder ser utilizado en la práctica clínica. También en 2010, Sokoll et al.<sup>15</sup> publicaban un estudio prospectivo que analizaba los resultados en 566 pacientes, de los cuales 429 con PSA entre 2 y 10  $\mu\text{g/L}$ . Los autores hallaban que, en este grupo de pacientes, el área bajo la curva obtenida para el %[-2] proPSA (0,70) era superior a la del PSA (0,58) y a la del porcentaje del PSA libre (0,66). Un modelo de regresión logística múltiple que

incluía el PSA, el porcentaje del PSA libre y el %[-2] proPSA permitía aumentar significativamente el área bajo la curva (0,76) respecto a los resultados obtenidos con el empleo de un único test.

En 2011, los grupos de Catalona<sup>17</sup> y Guazzoni<sup>18</sup> publicaban 2 nuevos estudios multicéntricos que implicaban 892 y 268 pacientes, respectivamente, con PSA comprendido entre 2 y 10  $\mu\text{g/L}$  y todos ellos biopsiados. El estudio de Catalona reafirmaba la utilidad del phi frente al porcentaje del PSA libre, mientras que el estudio de Guazzoni concluía que tanto el %[-2] proPSA como el phi eran más útiles que el PSA, el porcentaje del PSA libre y la densidad del PSA para predecir la presencia de cáncer de próstata en una biopsia. El estudio de Catalona, además, ofrecía una tabla con los distintos puntos de corte obtenidos para sensibilidades de entre el 5 y el 99%, mostrando también la especificidad obtenida en cada caso. Los autores concluían que debería recomendarse una biopsia en pacientes con  $\text{phi} \geq 55$  y la vigilancia en pacientes con  $\text{phi} < 25$ . En un estudio publicado recientemente por el grupo de Guazzoni, tras evaluar prospectivamente 729 pacientes con sospecha de cáncer de próstata, se reafirma la validez del phi para el cual reportan un área bajo la curva de 0,70, frente al 0,62 observado para el porcentaje del PSA libre<sup>19</sup>.

Tres de estos estudios<sup>15,17,18</sup> coincidían en asociar la presencia de niveles elevados de estos tests con la agresividad del tumor. Esta es una cuestión sumamente importante puesto que el sobrediagnóstico y el sobretratamiento del cáncer de próstata es un problema creciente relacionado con la detección precoz de este tumor que afecta entre el 27 y el 56% de los casos. Los programas de vigilancia activa han propuesto diferir el tratamiento del cáncer de próstata en aquellos pacientes con tumores clínicamente insignificantes con objeto de evitar los problemas derivados del tratamiento. Se han propuesto numerosos nomogramas para identificar estos tumores, aunque su eficacia dista de ser absoluta. Por ello, la disponibilidad de nuevos tests para distinguir claramente entre tumores agresivos, que requieren un tratamiento radical, y tumores insignificantes es un objetivo de gran importancia. En este sentido, Catalona et al.<sup>17</sup> observan que la probabilidad de un tumor con un grado de Gleason  $\geq 7$  varía entre el 26% para  $\text{phi} < 25$  y el 42% para  $\text{phi} \geq 55$ .

Por su lado, Guazzoni et al.<sup>18</sup> refieren la asociación del %[-2] proPSA y del phi con el grado de Gleason y desarrollan un modelo predictivo que al incluir el %[-2] proPSA o bien el phi permite aumentar el área bajo la curva de 0,74 a 0,81, tomando como referencia un modelo basado en la edad, el PSA, el % del PSA libre y la densidad del PSA. Estos resultados eran confirmados en un nuevo trabajo de este grupo<sup>20</sup> en el que se observaba que el %[-2] proPSA y el phi permiten predecir las características del tumor de manera más eficaz que las variables empleadas hasta el momento.

Finalmente, Sokoll et al.<sup>15</sup>, tras observar la asociación entre el %[-2] proPSA y el grado de Gleason, evaluaron la capacidad del %[-2] proPSA para predecir la existencia de un tumor insignificante según los criterios descritos por Epstein y que incluyen un grado de Gleason  $< 7$ , la densidad del PSA  $\leq 0,1$ , no más de 2 cilindros positivos en la biopsia y  $\leq 50\%$  de cáncer en cada uno de los cilindros. Los resultados mostraron que los pacientes con tumores insignificantes tenían una media del %[-2] proPSA menor a los pacientes con tumores significantes.

Resultados publicados en otros estudios<sup>21-23</sup> confirman estos datos con, hasta el momento, una única excepción. Se trata del estudio publicado por Jansen et al.<sup>23</sup> que incluye pacientes provenientes de 2 centros. Los resultados reportados por este grupo son contradictorios ya que en uno de los centros tanto el %[-2] proPSA como el phi son significativamente superiores en pacientes con un grado de Gleason  $\geq 7$ , mientras que en el otro centro no se observa esta asociación.

Por otro lado, un nuevo trabajo prospectivo publicado recientemente sugiere la utilidad del %[-2] proPSA y del phi para decidir la repetición de la biopsia en pacientes con una o 2 biopsias negativas<sup>24</sup>. Los pacientes con sospecha de cáncer a causa de un PSA elevado o un tacto rectal sospechoso pero con biopsia negativa representan un grave problema puesto que deben ser rebiopsiados por cuanto en alrededor del 10-35% de estos pacientes se detecta cáncer en una biopsia ulterior. Así, en el trabajo comentado se detectó cáncer en el 32% de los 222 pacientes incluidos en el estudio. Los autores indican que el %[-2] proPSA permitiría, empleando un punto de corte de 1,23, evitar el 68,9% de las biopsias, dejando de diagnosticar solo 6 cánceres (uno de los cuales con un grado de Gleason  $\geq 7$ ), mientras que el phi, empleando un punto de corte de 28,8, evitaría un 52% de las biopsias, dejando también de diagnosticarse únicamente 6 cánceres (de los cuales ninguno tenía un Gleason  $\geq 7$ ).

## Conclusiones

La introducción del PSA en la detección del cáncer de próstata ha significado un importante avance en el manejo de este tumor. No obstante, actualmente, se nos plantea la resolución de 2 importantes desafíos. En primer lugar, la disminución del número de biopsias negativas causadas por la falta de especificidad del PSA. En segundo lugar, debemos afrontar los problemas derivados del sobrediagnóstico y el sobretratamiento de la enfermedad y decidir en qué casos los pacientes pueden beneficiarse de su inclusión en un programa de vigilancia activa. Los resultados del %[-2] proPSA y del phi mostrados en esta revisión indican que ambos tests pueden ser herramientas útiles tanto para aumentar la especificidad de la detección del cáncer de próstata como en la selección del tratamiento más adecuado. El número de estudios realizados hasta el momento debería ser ampliado para poder recomendar con mayor evidencia su empleo en la práctica clínica. También sería necesario consensuar entre los expertos en la materia y a raíz de los resultados disponibles cuáles son los puntos de corte más apropiados para ambos tests. Finalmente, nuevos estudios deberán confirmar su inclusión en modelos multivariados tanto para decidir la realización de una biopsia como para predecir la agresividad del tumor.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279:1542-7.
- Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology*. 2002;59:797-802.
- Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: A more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*. 2003;52:86-91.
- Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0ng/ml total psa range: Preliminary analysis. *Urology*. 2003;61:274-6.
- Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amirkhan A, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003;170:2181-5.
- Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol*. 2003;170:723-6.
- Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2004;50:1017-25.
- Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold LA, Mohr P, Mikolajczyk SD, et al. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology*. 2004;64:1160-4.
- Stephan C, Meyer HA, Kwiatkowski M, Recker F, Cammann H, Loening SA, et al. A (-5, -7) proPSA based artificial neural network to detect prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:1014-20.
- Filella X, Alcover J, Molina R, Luque P, Corral JM, Augé JM, et al. Usefulness of proprostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res*. 2007;27:607-10.
- Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: Systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005;48:386-99.
- Slawin KM, Shariat S, Canto E. BPSA: A novel serum marker for benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2005;7:S52-6.
- Semjonow A, Köpke T, Eltze E, Pepping-Schepfers B, Bürgel H, Darte C. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin Biochem*. 2010;43:926-8.
- Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;15:1-11.
- Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: Improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1193-200.
- Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol*. 2010;183:1355-9.
- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185:1650-5.
- Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Macagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between

- 2.0 and 10ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011;60:214–22.
19. Lughezzani G, Lazzeri M, Larcher A, Lista G, Scattoni V, Cestari A, et al. Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol.* 2012;188:1144–50.
  20. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61:455–66.
  21. Stephan C, Kahrs AM, Cammann H, Lein M, Schrader M, Deger S, et al. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate.* 2009;69:198–207.
  22. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7316–21.
  23. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010;57:921–7.
  24. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol.* 2012;188:1137–43.